

THERAPEUTIC AGENT FOR GENITAL INSUFFICIENCY**Publication number:** JP11263728**Publication date:** 1999-09-28**Inventor:** ELLIS PETER (GB); TERRETT NICHOLAS KENNETH (GB)**Applicant:** PFIZER (US)**Classification:****- international:** A61K45/00; A61K31/00; A61K31/505; A61K31/519; A61K31/522; A61K31/529; A61K31/535; A61P13/02; A61P15/00; A61P15/10; C07D487/04; A61K45/00; A61K31/00; A61K31/505; A61K31/519; A61K31/529; A61K31/535; A61P13/00; A61P15/00; C07D487/00; (IPC1-7): A61K31/505; A61K31/00; A61K45/00**- European:** A61K31/505; A61K31/535**Application number:** JP19990021945 19990129**Priority number(s):** GB19930011920 19930609**Also published as:**WO9428902 (A1)
US6469012 (B1)
JP2005097304 (A)
JP11286444 (A)
FI955911 (A)

more >>

Report a data error here**Abstract of JP11263728**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicinal composition for carrying out therapeutic orally and preventive treatment of human impotentia erigendi, containing cGMP, PDEV, inhibitor, etc., together with a diluent and carrier for preparation. **SOLUTION:** This medicinal composition contains cGMP, PDEV inhibitor or its pharmaceutically permissible salt together with pharmaceutically permissible diluent or carrier for preparation. The composition comprises a compound of the formula [R<1> is H, a 1-3C alkyl, a 1-3C perfluoroalkyl or the like; R<2> is H, a (substituted) 1-6C alkyl or the like; R<3> is a (substituted) 1-6C alkyl, a 1-6C perfluoroalkyl or the like; R<4> is OH, NR<5> R<6> (R<5> and R<6> are each H, a 1-4C alkyl or the like) or the like] or pharmaceutically permissible salt thereof. The preferable compound is [5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-methyl-3- n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or the like.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-263728

(43) 公開日 平成11年(1999) 9月28日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	F I
A 6 1 K 31/505	6 0 6	A 6 1 K 31/505
31/00	6 1 5	31/00
45/00		45/00

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平11-21945
(62) 分割の表示 特願平7-501234の分割
(22) 出願日 平成6年(1994) 5月13日

(31) 優先権主張番号 9 3 1 1 9 2 0 . 4
(32) 優先日 1993年6月9日
(33) 優先権主張国 イギリス (G B)

(71) 出願人 593141953
ファイザー・インク
アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニュー
ヨーク・イースト・42nd・ストリート・
235
(72) 発明者 エリス, ピーター
イギリス国 ケント シーティー13・9エ
ヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲー
ト・ロード (番地なし), ファイザー・セ
ントラル・リサーチ内
(74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 性機能不全のための治療剤

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、ヒトにおける勃起機能不全の治療的又は予防的処置を経口的に行うための医薬組成物を提供することを目的とする。

【解決手段】 本発明の医薬組成物は、c G M P P D E 阻害剤又は薬学的に許容できるその塩を、薬学的に許容できる希釈剤又は製剤用担体と共に含むことを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】cGMP PDE₅阻害剤又は薬学的に許容できるその塩を、薬学的に許容できる希釈剤又は製剤用担体と共に含む、ヒトにおける勃起機能不全の治療的又は予防的処置を経口的に行うための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、性機能不全の治療のための一連のピラゾロ〔4,3-d〕ピリミジン-7-オンの使用に関する。

【0002】

【従来の技術】勃起不能とは、文字通り、雄性における性交能力の欠如と定義することができ、陰茎勃起又は射精又はその両方を達成できないことを包含する。より具体的には、勃起不能又は勃起機能不全を、性交に十分な勃起を得ること又は持続することができないことと定義することができる。その有病率は、50歳までの男性人口の2~7%で、これは年齢と共に増加しており、55~80歳では18~75%であると報告されている。例えば、米国だけをとりても、一千万人の勃起不能男性がいると見積もられており、その大多数は心因性というよりはむしろ器質性の問題からのものである。

【0003】ヒトにおける十分に管理された臨床試験の報告は殆どなく、しかも経口投与薬品の効能は低い。多くの種類の薬品で陰茎勃起を誘発することが示されているが、それらは陰茎の中に直接に、例えば、尿道内又は海綿体内(i.c.)に注射した後に効果がでるに過ぎず、しかも勃起機能不全用には承認されていない。今日の医学的治療は、血管作用性物質のi.c.注射を基礎としており、フェノキシベンズアミン、フェントールアミン、パパベリン及びプロスタグランジンE₁で単独で又はそれらの組み合わせのいずれかで良好な結果が報告されているが、これら薬品の幾つかをi.c.投与すると、陰茎の痛み、陰茎強直及び線維増多が伴う。カリウム通路開放物質(potassium channel opener)(KCO)及び血管作用性腸管ポリペプチド(VIP)もi.c.で活性であることが示されているが、コスト及び安定性の問題が後者の開発を制限している。i.c.ルートに代わるもの

は、陰茎に適用される三硝酸グリセリル(GTN)パッチ剤の使用である。これは、有効であることが示されているが患者及びパートナーの双方に副作用をもたらす。

【0004】薬学的介入に代わる一般的なものとして、勃起の達成を補助するために種々の陰茎人工装具が用いられている。短期間成功率は良好であるが、特に糖尿病男性において感染及び虚血の問題がこのタイプの処置を第一線の治療法というよりむしろ最後の選択にしている。

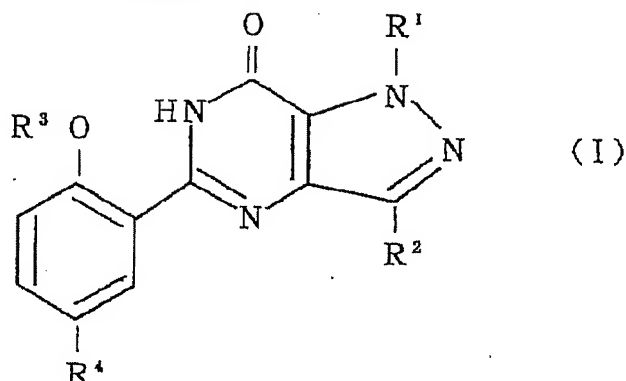
【0005】本発明の化合物は、それらの環状アデノシン3',5'-モノリン酸ホスホジエステラーゼ(cAMP PDE)の阻害とは対照的に、環状グアノシン3',5'-モノリン酸ホスホジエステラーゼ(cGMP PDE)の強力な阻害物質である。この選択的な酵素阻害性が高いcGMPレベルをもたらし、それがEP-A-0463756及びEP-A-0526004において前記化合物について既に開示された用途、即ち、安定性、不安定性及び変種(プリンズメタル型)アンギーナ、高血圧、肺高血圧、鬱血性心不全、アテローム硬化症、血管開存性が減少した状態、例えば、経皮経管冠動脈形成後(PTCA後)状態、末梢血管病、卒中、気管支炎、アレルギー性喘息、慢性喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障、及び消化管運動の障害により特徴付けられる疾患、例えば、過敏性腸症候群(IBS)の治療における用途の基礎を提供する。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】意外にも、今回、これら開示した化合物が勃起機能不全の治療に有用であることが分かった。更に、これら化合物は経口投与でき、それによりi.c.投与に伴う欠点を取り除くことができる。かくして、本発明は、下式(I)の化合物又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物の、ヒトを含む雄性動物における勃起機能不全の治療的又は予防的処置のための医薬品の製造のための使用に関する。

【0007】

【化1】



【0008】〔式中、R¹はH；C₁~C₃アルキル；C₁

~C₃ペルフルオロアルキル；又はC₃~C₅シクロアル

キルであり; R^2 はH; 場合により $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル; $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル; 又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり; R^3 は場合により $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル; $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキル; $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル; $C_3 \sim C_6$ アルケニル; 又は $C_3 \sim C_6$ アルキニルであり; R^4 は場合によりOH、 NR^5R^6 、CN、 $CONR^5R^6$ 又は CO_2R^7 で置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル; 場合によりCN、 $CONR^5R^6$ 又は CO_2R^7 で置換された $C_2 \sim C_4$ アルケニル; 場合により NR^5R^6 で置換された $C_2 \sim C_4$ アルカノイル; 場合により NR^5R^6 で置換された(ヒドロキシ) $C_2 \sim C_4$ アルキル; 場合によりOH又は NR^5R^6 で置換された($C_2 \sim C_3$ アルコキシ) $C_1 \sim C_2$ アルキル; $CONR^5R^6$; CO_2R^7 ; ハロ; NR^5R^6 ; $NHSO_2NR^5R^6$; $NHSO_2R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$; 又はいずれも場合によりメチルで置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル又はトリアゾリルであり; R^5 及び R^6 はそれぞれ独立にH又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、4-N(R^{11})-ピペラジニル又はイミダゾリル基を形成し、この際この基は場合によりメチル又はOHで置換されており; R^7 はH又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり; R^8 は場合により NR^5R^6 で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり; R^9 及び R^{10} はそれらが結合している窒素原子と一緒にピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ又は4-N(R^{12})-ピペラジニル基を形成し、この際この基は場合により $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $NR^{13}R^{14}$ 又は $CONR^{13}R^{14}$ で置換されており; R^{11} はH; 場合によりフェニルで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル; (ヒドロキシ) $C_2 \sim C_3$ アルキル; 又は $C_1 \sim C_4$ アルカノイルであり; R^{12} はH; $C_1 \sim C_6$ アルキル; ($C_1 \sim C_3$ アルコキシ) $C_2 \sim C_6$ アルキル; (ヒドロキシ) $C_2 \sim C_6$ アルキル; ($R^{13}R^{14}N$) $C_2 \sim C_6$ アルキル; ($R^{13}R^{14}NOC$) $C_1 \sim C_6$ アルキル; $CONR^{13}R^{14}$; $CSNR^{13}R^{14}$; 又はC(NH) $NR^{13}R^{14}$ であり; そして R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立にH; $C_1 \sim C_4$ アルキル; ($C_1 \sim C_3$ アルコキシ) $C_2 \sim C_4$ アルキル; 又は(ヒドロキシ) $C_2 \sim C_4$ アルキルである。]

【0009】

【課題を解決するための手段】上の定義においては、特に断らない限り、3又は4以上の炭素原子を有するアルキル基、4又は5以上の炭素原子を有するアルケニル又はアルキニル基、3の炭素原子を有するアルコキシ基及び4の炭素原子を有するアルカノイル基は、直鎖であっても分枝鎖であってもよい。ハロはフルオロ、クロロ、ブromo又はヨードを意味する。

【0010】式(I)の化合物は1又は2以上の不斉中心を有するので、それらは鏡像体又はジアステレオマー

として存在することができる。更に、アルケニル基を含有する式(I)の一定の化合物は、シス異性体としてもトランス異性体としても存在できる。それぞれの場合において、本発明は混合物及び分離した個別の異性体のいずれをも包含する。

【0011】また、式(I)の化合物は互変異性体としても存在できるので、本発明は混合物及び分離した個別の互変異性体のいずれをも包含する。塩基中心を含有する式(I)の化合物の薬学的に許容できる塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸及びリン酸の如き無機酸、有機カルボン酸、又は有機スルホン酸で形成された無毒の酸付加塩である。式(I)の化合物は、塩基と薬学的に許容できる金属塩、特に無毒のアルカリ金属塩も提供することができる。例には、ナトリウム及びカリウム塩が含まれる。

【0012】式(I)の化合物の好ましいグループは、 R^1 がH、メチル又はエチルであり; R^2 が $C_1 \sim C_3$ アルキルであり; R^3 が $C_2 \sim C_3$ アルキル又はアリルであり; R^4 が場合によりOH、 NR^5R^6 、CN、 $CONR^5R^6$ 又は CO_2R^7 で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキル; 場合により NR^5R^6 で置換されたアセチル; 場合により NR^5R^6 で置換されたヒドロキシエチル; 場合によりOH又は NR^5R^6 で置換されたエトキシメチル; $CH=CHCN$; $CH=CHCONR^5R^6$; $CH=CHCO_2R^7$; $CONR^5R^6$; CO_2H ; Br; NR^5R^6 ; $NHSO_2NR^5R^6$; $NHSO_2R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$; 又はいずれも場合によりメチルで置換されたピリジル又はイミダゾリルであり; R^5 及び R^6 がそれぞれ独立にH、メチル又はエチルであるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にピペリジノ、モルホリノ、4-N(R^{11})-ピペラジニル又はイミダゾリル基を形成し、この際この基は場合によりメチル又はOHで置換されており; R^7 がH又はt-ブチルであり; R^8 がメチル又は $CH_2CH_2CH_2NR^5R^6$ であり; R^9 及び R^{10} がそれらが結合している窒素原子と一緒にピペリジノ又は4-N(R^{12})-ピペラジニル基を形成し、この際この基は場合により $NR^{13}R^{14}$ 又は $CONR^{13}R^{14}$ で置換されており; R^{11} がH、メチル、ベンジル、2-ヒドロキシエチル又はアセチルであり; R^{12} がH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル; (ヒドロキシ) $C_2 \sim C_3$ アルキル; $CSNR^{13}R^{14}$ 又はC(NH) $NR^{13}R^{14}$ であり; そして R^{13} 及び R^{14} がそれぞれ独立にH又はメチルであるグループである。

【0013】式(I)の化合物のより好ましいグループは、 R^1 がメチル又はエチルであり; R^2 が $C_1 \sim C_3$ アルキルであり; R^3 がエチル、n-プロピル又はアリルであり; R^4 が $CH_2NR^5R^6$ 、 $COCH_2NR^5R^6$ 、 $CH(OH)CH_2NR^5R^6$ 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH_2OCH_2CH_2OH$ 、 $CH_2OCH_2CH_2NR^5R^6$ 、 $CH=CHCON(CH_3)_2$ 、 $CH=CHCO_2R^7$ 、 $CONR^5R^6$ 、 CO_2H 、Br、 $NHSO_2NR^5R^6$ 、 $NHSO_2CH$

${}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、2-ピリジル、1-イミダゾリル又は1-メチル-2-イミダゾリルであり； R^5 及び R^6 がそれらが結合している窒素原子と一緒にピペリジノ、4-ヒドロキシピペリジノ、モルホリノ、4-N (R^{11})-ピペラジニル又は2-メチル-1-イミダゾリル基を形成し； R^7 がH又は α -ブチルであり； R^9 及び R^{10} がそれらが結合している窒素原子と一緒に4-カルバモイルピペリジノ又は4-N (R^{12})-ピペラジニル基を形成し； R^{11} がH、メチル、ベンジル、2-ヒドロキシエチル又はアセチルであり；そして R^{12} がH、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、2-ヒドロキシエチル又は CSNH_2 であるグループである。

【0014】式(I)の化合物の特に好ましいグループは、 R^1 がメチル又はエチルであり； R^2 が n -プロピルであり； R^3 がエチル、 n -プロピル又はアリルであり； R^4 が $\text{COCH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 CONR^5R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 又は1-メチル-2-イミダゾリルであり； R^5 及び R^6 がそれらが結合している窒素原子と一緒にモルホリノ又は4-N (R^{11})-ピペラジニル基を形成し； R^9 及び R^{10} がそれらが結合している窒素原子と一緒に4-N (R^{12})-ピペラジニル基を形成し； R^{11} がメチル又はアセチルであり；そして R^{12} がH、メチル、2-プロピル又は2-ヒドロキシエチルであるグループである。

【0015】

【発明の実施の形態】本発明の特別に好ましい個々の化合物には、次のものが含まれる：5-(2-エトキシ-5-モルホリノアセチルフェニル)-1-メチル-3- n -プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；5-(5-モルホリノアセチル-2- n -プロポキシフェニル)-1-メチル-3- n -プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3- n -プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；5-[2-アリルオキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3- n -プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；5-{2-エトキシ-5-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニルスルホニル]フェニル}-1-メチル-3- n -プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；5-{5-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニルスルホニル]-2- n -プロポキシフェニル}-1-メチル-3- n -プロピル-

ル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルカルボニル)フェニル]-1-メチル-3- n -プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；及び5-[2-エトキシ-5-(1-メチル-2-イミダゾリル)フェニル]-1-メチル-3- n -プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン。

【0016】式(I)の化合物及び薬学的に許容できるそれらの塩、それらの製造方法、それらのcGMP PDE及びcAMP PDE阻害活性を測定する *in vitro* 試験方法、それらの医薬組成物及びヒトに使用するための投与ルートは、EP-A-0463756及びEP-A-0526004に記載されている。

【0017】ヒト海綿体の弛緩が陰茎の勃起をもたらすのであるが、その環状ヌクレオチドPDEを単離しそして特徴付ける目的で予備検討を行った。基質特異性、活性化物質への応答、及び阻害物質感受性の検討を行って、ヒト海綿体が明確に異なる3種のPDE酵素を含有することが証明された。

方法

新鮮な凍結ヒト陰茎をI I AM (ペンシルバニア州) から入手した。組織を室温で解凍し、その陰茎から海綿体を切り分けて約2~4 gの組織を得て以下の単離手順を行った。250 mMショ糖、1 mM EDTA、0.5 mM PMSF及び20 mM HEPESを含有する氷冷した等張性緩衝液、pH 7.2 (35 ml)中で組織を粗く切り刻み、その混合液をSilverman混合/乳化機で短時間(1分間)処理した。ホモジナイザー管を用いてテフロン製乳棒で均質物を調製して、100,000×g、4℃での60分間の遠心分離により可溶性画分を調製した。10 mlの高速度上澄み液を、1 mM EDTA、0.5 mM PMSF及び20 mM HEPESを含有する緩衝液、pH 7.2 (クロマトグラフィー緩衝液)で平衡にしたPharmacia Mono Q アニオン交換カラム(1 ml床容量)に適用した。次いで、このカラムを5床容量のクロマトグラフィー緩衝液で洗浄した後、0~500 mMの連続勾配のNaCl(総容量35 ml)を用いてPDEを溶出させ、1 mlの画分を集めた。

【0018】500 nM cGMP又は500 nM cAMPを基質として用い、カラム画分をPDE活性についてアッセイした。cAMP PDE活性も1 μM 未標識cGMPの存在下で測定し、選択した画分のPDE活性を10 mM CaCl_2 及び10 ユニット/mlウシ脳カルモジュリンの存在下で測定した。適切な画分をプールしてこの検討の間4℃で保存した。

【0019】全体を通して500 nMの基質濃度を用いて阻害検討を行った。全阻害物質をDMSOに溶かし、濃度-応答曲線を $3\times 10^{-10}\sim 1\times 10^{-4}$ Mの範囲で

半対数増加率 (half log increments)で描いた。バイオスタット (biostat)のアルゴリズムに適合するS字曲線を用いて IC_{50} を計算した。

結果

ヒト海綿体可溶性PDEを3つの明確に異なる活性画分に分けた。第1画分、つまり画分I (溶出順に名付けた) は存在する主要なPDEに該当し、基質としてのcGMPに非常に選択性である。この画分は、カルシウム/カルモジュリンによる刺激に非感受性であることが分かり、PDE_vとして分類した。画分IIはcGMP及びcAMPを加水分解するが、この後者の活性はcGMPの存在下で刺激され、PDE_{II}として分類される。一方、画分IIIはcAMP選択性でありそしてこの活性はcGMPの存在下で阻害され、PDE_{III}活性と一致する。

【0020】この組織中に存在するPDEイソ酵素を更に特徴付けるために、種々の阻害物質を用いて検討を行った。画分I及びIIでの阻害検討をcGMPを基質として用いて行った一方、画分IIIでの検討ではcAMPを用いた。これら検討で、画分IがPDE_vに該当することが確認され、画分IIIがPDE_{III}として明確に同定された。画分II (PDE_{II}) は試験した全ての阻害物質に比較的非感受性であった。

【0021】要するに、上の検討でヒト海綿体組織中の3種のPDEイソ酵素が同定されたのである。主要なPDEがcGMP特異性PDE_vである一方で、cGMPで刺激されるcAMP PDE_{II}及びcGMPで阻害されるcAMP PDE_{III}も存在する。

【0022】本発明の化合物を *in vitro* で試験してそれがcGMP特異性PDE_vの強力な選択的な阻害物質であることが分かった。例えば、本発明の特別に好ましい化合物のうちの1種はPDE_v酵素に対して $IC_{50}=6.8\text{ nM}$ を有するが、PDE_{II}及びPDE_{III}酵素に対してはそれぞれ $IC_{50}>100\text{ }\mu\text{M}$ と $34\text{ }\mu\text{M}$ の弱い阻害活性を示すに過ぎない。かくして、海綿体組織の弛緩及びその結果としての陰茎の勃起は、おそらく前記組織内でのcGMPレベルの増加により、つまり本発明の化合物のPDE阻害プロフィールによって媒介されるのであろう。

【0023】更に、ラット及びイヌで試験した本発明のどの化合物も、 3 mg/kg までの静脈内 (*i.v.*) 投与及び経口 (*p.o.*) 投与の両方で、有害な急性毒性の如何なる明白な兆候も示さなかった。マウスでは、 100 mg/kg までの *i.v.* 投与後でも一匹も死ななかった。特別に好ましい一定の化合物は、ラットへの 10 mg/kg までの及びイヌへの 20 mg/kg までの慢性 *p.o.* 投与で中毒作用を示さなかった。

【0024】ヒトでは、特別に好ましい一定の化合物をボランティアに一回又は複数回経口投与して試験した。更に、患者で検討を行ったが、これまでのところでは特

別に好ましい化合物のうちの1種が勃起不能男性の陰茎勃起を誘発することが確認された。

【0025】本発明の化合物を主に勃起機能不全又は雄性性的機能不全の治療について説明してきたが、それらは陰核障害に関連するオルガスムス不全を含む雌性性的機能不全の治療にも有用である。

【0026】一般に、ヒトでは、本発明の化合物の経口投与が、最も便利でしかも *i.e.* 投与に伴う欠点を回避できるので好ましいルートである。典型的な男性についての好ましい投与処方、 $5\sim 75\text{ mg}$ の化合物を毎日3回投与する処方である。受容者が経口投与後に嚥下障害又は薬品吸収の機能障害を起こす場合は、その薬品を非経口投与、例えば、舌下又は口内投与してもよい。

【0027】獣医学的用途には、式(I)の化合物又はその無毒な塩が通常の獣医学的常套手段に従って好適に許容できる製剤として投与され、獣医師が特定の雄性動物に最も適切である投与処方及び投与ルートを決断することになる。

【0028】かくして、本発明は、ヒトを含む雄性動物における勃起機能不全の治療的又は予防的処置のための医薬組成物であって、式(I)の化合物又は薬学的に許容できるその塩を薬学的に許容できる希釈剤又は製剤上の担体と共に含む組成物を包含する。

【0029】更に、ヒトを含む雄性動物における勃起機能不全の治療的又は予防的処置のための医薬組成物であって、式(I)の化合物又は薬学的に許容できるその塩を薬学的に許容できる希釈剤又は製剤上の担体と共に含む組成物を製造する方法が提供される。

【0030】本発明は、勃起機能不全を治療又は予防するためにヒトを含む雄性動物を処置する方法であって、前記雄性動物を有効量の式(I)の化合物又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物で処置することを含む方法も提供する。

【0031】更なる側面においては、本発明は、cGMP PDE阻害物質又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物の、ヒトを含む雄性動物の勃起機能不全の経口治療のための使用を包含する。

【0032】本発明は、勃起機能不全を治療又は予防するためにヒトを含む雄性動物を経口処置する方法であって、前記雄性動物を経口有効量のcGMP PDE阻害物質又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物で処置することを含む方法も提供する。

【0033】更には、本発明は、cGMP PDE阻害物質又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物の、ヒトを含む雄性動物における勃起機能不全の治療的又は予防的処置のための医薬品の製造のための使用を包含する。

フロントページの続き

(72)発明者 テレット, ニコラス・ケネス
イギリス国 ケント シーティー13・9エ
ヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲー
ト・ロード(番地なし), ファイザー・セ
ントラル・リサーチ内